

植込み型突然死防止装置の開発
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発

分担研究者 川田 徹（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下は、心筋梗塞の予後の増悪因子と考えられている。動脈圧反射は交感神経活動を抑制し、迷走神経活動を促進することから、大動脈減圧神経の電気刺激で心筋梗塞後の生存率が改善するかどうかを急性実験で検討した。麻酔下のラットを用いて左冠動脈を閉塞して急性心筋梗塞を作成した。60分後の生存率はコントロール群では5.9%だったが、大動脈減圧神経を刺激した群では60.0%と有意に改善した。動脈圧反射を介した交感神経活動の抑制と迷走神経活動の促進は、急性心筋梗塞の予後の改善に有効であることが示唆された。

A. 研究目的

本研究の目的は、従来の植え込み型除細動器（ICD）を超える突然死防止効果を持つ装置の開発に向けて、神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法を開発することである。これは神経刺激によって心不全の病態の進展を抑制し、不整脈発生メカニズムの上流域で致死性不整脈の発生を防止しようとするものである。

急性心筋梗塞後の致死性不整脈の発生には、交感神経活動の異常亢進や交感及び迷走神経活動のバランスの崩れが関与していると考えられる。しかし、治療薬として β 遮断薬が用いられるのみで、積極的に自律神経系に介入することによって、これらの病態を治療する試みはなかった。そこで、本研究では、自律神経系に直接的に介入することによって、致死性不整脈の発生を予防する治療装置の開発に向けて基礎実験を行う。

これまでに私たちは迷走神経の直接電気刺激が、ラットにおける急性心筋梗塞や慢性心不全の生存率を大幅に改善することを報告し

た。しかし、迷走神経の電気刺激は交感神経に直接的に介入するものではない。そこで本研究では、体血圧情報を脳に伝える大動脈減圧神経を刺激することによって動脈圧反射を介した交感神経活動の抑制と迷走神経活動の促進を行い、心不全の病態の進展を抑制し、不整脈発生メカニズムの上流域で致死性不整脈の発生を防止する方法を開発する。本年度は、慢性実験の前段階として、急性心筋梗塞後の致死性不整脈の発生が大動脈減圧神経刺激によってどのように変化するかを検討した。

B. 研究方法

B-1. 大動脈減圧神経の電気刺激が心筋梗塞後の致死性不整脈及び生存率に及ぼす影響に関する研究

ハロセン麻酔下の雄性 Sprague-Dawley ラット（10週齢）を用い、血圧・心拍数（研究方法 B-2）を記録した。不整脈確認のために右前足と左後ろ足に一对の電極を装着して、心電図を記録した。左第3肋間より開胸し、結紮用のナイロン糸を左冠動脈周囲に準備し

た。頸部において左大動脈減圧神経を剖出した後、白金電極を装着し、心拍同期性の発火より大動脈減圧神経であることを確認した。次に、白金電極を刺激電極として用いて、1 ms のパルス幅、20 Hz の周波数で予備刺激を行い、60 秒後に体血圧が約 40 mmHg 低下するように刺激電圧を調整した。非刺激群では大動脈減圧神経への白金電極の装着と、心拍同期性活動の確認のみを行った。左冠動脈を閉塞して急性心筋梗塞を作成し、大動脈減圧神経を冠動脈閉塞 2 分後から 30 分間電気刺激 (20 Hz, 0.96 ± 0.1 V, 1 msec) した群 (n=10) と刺激しない群 (n=17) とで 60 分までの生存率を比較した。生存率の比較はフィッシャーの直接検定法によって行った。

急性心筋梗塞急性期の死亡原因は大きく致死性不整脈 (心室細動等) とポンプ失調に分けられるが、ポンプ失調による低血圧は致死性不整脈の誘引となる。逆に、致死性不整脈が心機能の低下を助長し、ポンプ失調の原因ともなる。そこで、本研究では心電図上で致死性不整脈が発生する直前の体血圧が 40 mmHg 以上であったものを致死性不整脈による死亡、それ以外をポンプ失調による死亡とした。

B-2. 大動脈減圧神経の電気刺激が急性心筋梗塞後の血行動態に及ぼす影響に関する研究

B-1 の研究において、大動脈減圧神経刺激による血行動態の変化を追跡するために、ラットの左大腿動脈より挿入したカテーテル先端型血圧計で体血圧を測定した。また心拍数は体血圧から心拍数計を用いて求めた。非治療群では心筋梗塞作成後約 6 分から死亡による脱落が生じたので、心筋梗塞作成直後から 5 分間のデータを用いて、大動脈減圧神経の電気刺激が血圧及び心拍数に及ぼす影響を定量化した。また、治療群において心筋梗塞作成後 60 分まで生存したラットを対象に、大動脈

減圧神経の電気刺激が血圧及び心拍数に及ぼす経時的变化を調べた。

B-3. 大動脈減圧神経の電気刺激が心筋梗塞のリスクエリアに及ぼす影響に関する研究

B-1 の研究において、ラット死亡直後に大動脈弓部を左総頸動脈と右総頸動脈の間で結紮し、右総頸動脈から逆行性にエバンスブルー液を 1.5 ml 注入し、左心室の灌流領域を確認した。60 分まで生存したラットについては、60 分の時点でペントバルビタール大量投与によりラットを死亡させ、その直後にエバンスブルーを注入し、灌流領域を調べた。血流が保たれていた領域は青く染まり、血流の無かったリスクエリアは染まらずに残る。染色 2 時間後に左心室を心尖部から心基部に向かって 3 分割し、各断面において心筋面積全体に占める非染色面積の割合を計算し、その平均値をもってリスクエリアとした。

C. 研究結果

C-1. 大動脈減圧神経の電気刺激が心筋梗塞後の致死性不整脈及び生存率に及ぼす影響に関する研究

図 C-1 に示すように非治療群においては冠動脈閉塞直後から死亡数が増え、冠動脈閉塞後 60 分での生存率はわずか 5.9% だった。

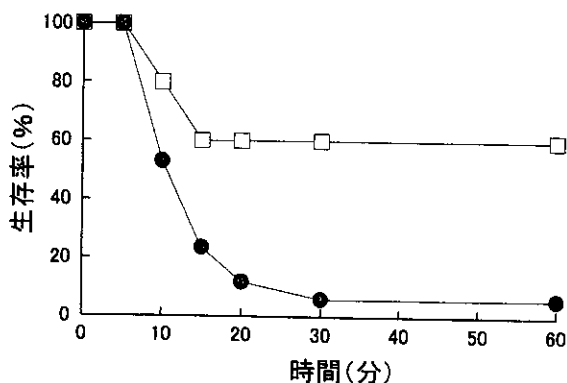


図 C-1 急性心筋梗塞作成後の生存率

大動脈減圧神経の電気刺激 (□) で致死性不整脈が減少し、非治療群 (●) に比べて 60 分後の生存率が飛躍的に向上した。

これに対して、大動脈減圧神経の電気刺激に

よる治療群では、20分目以降の死亡が抑制され、冠動脈閉塞後60分での生存率は60.0%に改善した ($p < 0.01$)。

非治療群では死亡したラットの94.1%が致死性不整脈による死亡であった。治療群では死亡したラットの40%が致死性不整脈による死亡であった。

C-2. 大動脈減圧神経の電気刺激が急性心筋梗塞後の血行動態に及ぼす影響に関する研究

図C-2に心筋梗塞作成直前から心筋梗塞作成後5分までの血圧及び心拍数の変化を示す。非治療群においては、左冠動脈の閉塞により、体血圧の低下と心拍数の上昇が観察された。治療群では、大動脈減圧神経の電気刺激の開始と同時に体血圧のさらなる低下と、心拍数の低下が観察された。治療群の心拍数は冠動脈閉塞前のレベルに復した。

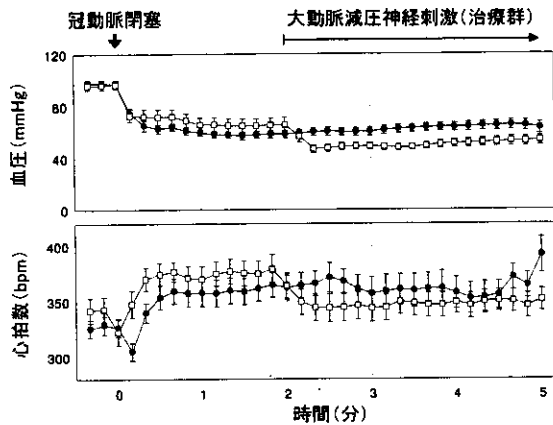


図 C-2 心筋梗塞作成後の血行動態

冠動脈閉塞によって体血圧が低下し、心拍数が上昇する。大動脈減圧神経の電気刺激(□)で体血圧は更に低下するが、心拍数の上昇は非治療群(●)に比べて抑えられた。

治療群において60分間生存したラットにおいて、冠動脈閉塞によって上昇した心拍数は、大動脈減圧神経の電気刺激で、閉塞前値に復し、大動脈減圧神経の刺激30分間はその値を保った。一方、体血圧は冠動脈閉塞によって低下し、大動脈減圧神経の電気刺激を30分間で停止すると、閉塞後60分の体血圧は74.9

±4.2 mmHgまで上昇した。

C-3. 大動脈減圧神経の電気刺激が心筋梗塞のリスクエリアに及ぼす影響に関する研究

図C-3に非治療群及び治療群の心臓を切片にして調べたリスクエリアの代表例を示す。両群間においてリスクエリアに有意差はなかった ($49.9 \pm 2.4\%$ vs. $52.6 \pm 2.4\%$)。

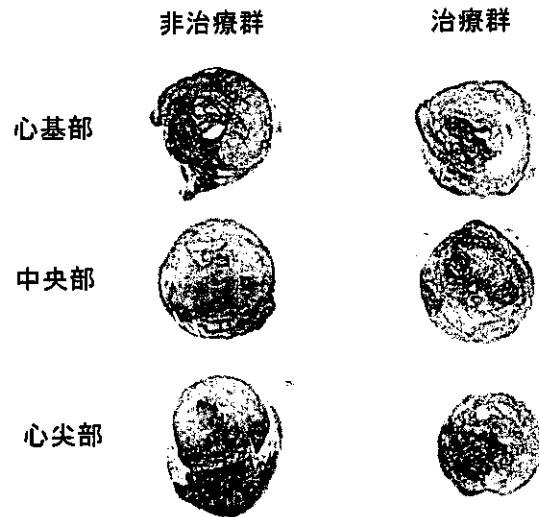


図 C-3 非治療群及び治療群のリスクエリア

青い染色領域が灌流領域、非染色部がリスクエリアを示す。両群間で心筋梗塞のリスクエリアに有意差はなかった。

D. 考察

自律神経活動の異常は心筋梗塞直後の致死性不整脈の発生と深く関わっていると考えられてきたが、これまで直接的に交感神経活動を抑制して心筋梗塞の予後を改善させようという研究はなかった。本研究は動脈圧反射を介した交感神経活動の抑制と迷走神経活動の促進によって、急性心筋梗塞後の致死性不整脈が抑制される可能性を示した世界最初の実験成績である。

D-1. 大動脈減圧神経の電気刺激が心筋梗塞後の致死性不整脈及び生存率に及ぼす影響に関する研究

大動脈減圧神経の電気刺激によって急性心筋梗塞後の致死性不整脈の発生が減少し、生

存率が向上したことから、急性心筋梗塞後の生命予後には単に心臓因子だけではなく、心臓を調節する自律神経が大きく関与することが示唆された。

これまでの私たちの研究において、迷走神経の直接的な電気刺激が、急性心筋梗塞の予後を改善することが分かっていたが、迷走神経の電気刺激では交感神経活動は直接的には抑制されない。大動脈減圧神経は動脈圧反射を介して交感神経活動を抑制し、迷走神経活動を促進すると考えられるので、大動脈減圧神経の電気刺激による致死性不整脈の抑制には交感神経と迷走神経の両者が寄与している可能性がある。

これまでの研究の結果、麻酔下動物では迷走神経活動が自発性にも反射性にも低下していることが知られている。本研究も麻酔下の動物実験であるので、迷走神経活動はあまり亢進していない可能性がある。交感神経活動の抑制は心収縮性を抑制するとともに、末梢血管抵抗を減少させ、心臓に対する後負荷を減少させる。一方、迷走神経活動の亢進は主に心拍数を低下させ、心臓の仕事量を低下させる。本研究結果が交感神経活動の抑制によるものか、迷走神経活動の促進によるものかを区別するために、大動脈減圧神経の電気刺激による治療効果が迷走神経を外科的に切断した状態でも観察されるかどうか確認する実験が必要とされる。

D-2. 大動脈減圧神経の電気刺激が急性心筋梗塞後の血行動態に及ぼす影響に関する研究

急性心筋梗塞の際に心室の化学受容器が刺激されると Bezold-Jarisch 反射として知られる心臓迷走神経反射が生じる。また、心臓交感神経の求心路が刺激されると、遠心性の心臓交感神経活動を促進するような心臓反射が惹起される。動脈圧反射以外のこのような心臓反射が惹起される中で、大動脈減圧神経の電気刺激による交感神経活動の抑制と迷走神経活動の促進が可能かどうかは不明であった。

また、慢性心不全においては動脈圧反射機能が低下することが、交感神経活動の異常亢進の一因とされている。

本実験結果では、心筋梗塞作成 2 分後においても、大動脈減圧神経の電気刺激で心拍数の低下と体血圧の低下を認めた。したがって、急性心筋梗塞直後であっても、動脈圧反射機能が保たれていることが示唆された。

D-3. 大動脈減圧神経の電気刺激が心筋梗塞のリスクエリアに及ぼす影響に関する研究

本研究の急性心筋梗塞モデルでは、非治療群及び治療群のリスクエリアに有意差はなかった。したがって、生存率の差は冠動脈閉塞による心筋梗塞のサイズの違いに由来するものではない。恐らく、大動脈減圧神経の刺激は交感神経活動の抑制によって、致死性不整脈に対する心室の受感性を低下させ、生存率を向上させたものと考えられる。

E. 結論

大動脈減圧神経の刺激治療によって、急性心筋梗塞後の生存率が改善した。大動脈減圧神経の刺激中の平均血圧及び心拍数の低下は、急性心筋梗塞直後でも大動脈減圧神経の刺激で交感神経活動の抑制と迷走神経活動の促進が起こることを示唆する。今後、大動脈減圧神経を利用して慢性的に交感神経活動の抑制と迷走神経活動の促進を行い、より上流で致死性不整脈の発生を防止する方法を検討する予定である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Jin Y, Kashihara K, Sunagawa K: A Novel Framework of Circulatory Equilibrium. Am J Physiol

- Heart Circ Physiol, 2004 (in press).
2. Kamiya A, Michikami D, Shiozawa T, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sunagawa K, Mano T: Bed rest attenuates sympathetic and pressor responses to isometric exercise in antigravity leg muscles in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003 (in press).
 3. Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*, 109: 120-124, 2004.
 4. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K: Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003 (in press).
 5. Tatewaki T, Inagaki M, Kawada T, Shishido T, Yanagiya Y, Takaki H, Sato T, Sugimachi M, Sunagawa K: Biphasic response of action potential duration to sudden sympathetic stimulation in anesthetized cats. *Circ J*, 67: 876-880, 2003.
 6. Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Alpha-adrenergic vascular responsiveness to sympathetic nerve activity is intact after head-down bed rest in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286: R151-R157, 2003.
 7. Kashihara K, Takahashi Y, Chatani K, Kawada T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K: Intravenous angiotensin II does not affect dynamic baroreflex characteristics of the neural or peripheral arc. *Jpn J Physiol*, 53: 135-143, 2003.
 8. Toyofuku M, Takaki H, Sugimachi M, Kawada T, Goto Y, Sunagawa K: Reduced oxygen uptake increase to work rate increment ($\Delta/\Delta WR$) is predictable by response to constant work rate exercise in patients with chronic heart failure. *Eur J Appl Physiol*, 90: 76-82, 2003.
 9. Sato T, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K: Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285: R262-R270, 2003.
 10. Kamiya A, Michikami D, Fu Q, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Mano T, Sunagawa K: Pathophysiology of orthostatic hypotension after bed rest: paradoxical sympathetic withdrawal. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H1158-H1167, 2003.
 11. Kashihara K, Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K: Bezold-Jarisch reflex attenuates dynamic gain of baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H833-H840, 2003.
 12. Miyamoto T, Kawada T, Takaki H, Inagaki M, Yanagiya Y, Jin Y, Sugimachi M, Sunagawa K: High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284: H2412-H2418, 2003.
 13. Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Jin Y, Li M, Zheng C, Sugimachi M, Sunagawa K: Uniformity in dynamic baroreflex regulation of left and right cardiac sympathetic nerve activities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284: R1506-R1512, 2003.
 14. Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Zheng C, Li M, Sugimachi

M, Sunagawa K: Input-size dependence of the baroreflex neural arc transfer characteristics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284: H404-H415, 2003.

G-2. 学会発表

1. The Baroreflex Neural Arc Approximates A Derivative-Sigmoidal Model. Kawada T, Sunagawa K. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (2003.8.24-29)
2. Cardiac Geometry Itself Is A Substrate Of Ventricular Fibrillation: Vortex-Like Reentry Created By Geometry In 3-Dimensional Computer Model. Inagaki M, Sugimachi M, Nakazawa K, Kawada T, Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, Sunagawa K. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (2003.8.24-29)
3. Post-exercise ST-slope analysis accurately identifies false-positive ST responses even in subjects with resting ST depression. Asada K, Takaki H, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology (2003.8.30-9.4)
4. An Integrative Model For The Central Processing Of The Arterial Baroreflex Comprised Of Dynamic Linear And Static Nonlinear Components. Kawada T, Sunagawa K. IEE EMBS Asian-Pacific Conference on Biomedical Engineering (2003.10.20-22)
5. Short-Term Vagal Nerve Stimulation Markedly Improves Long-Term Survival of Rats with Chronic Heart Failure. Li M, Zheng C, Kawada T, Sato T, Sunagawa K. Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
6. Vagal Stimulation Improved Acute-Phase Survival after Myocardial Infarction in Conscious Rats. Li M, Zheng C, Kawada T, Sato T. Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
7. A BLUETOOTH based telemetry system for the measurement of ventricular pressure-volume relationship in conscious, freely moving rats. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting (2004.3.27-29)
8. Static, not dynamic, baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNAs. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting (2004.3.27-29)
9. Muscle Mechanoreflex Induces a Parallel Upward-Shift of the Arterial Pressure-Sympathetic Nerve Activity (SNA) Relation. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting (2004.3.27-29)
10. Muscle Mechanoreflex Induces the Pressor Response by Resetting the Arterial Baroreflex Neural Arc. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting (2004.3.27-29)
11. Single Point Swan-Ganz Cardiac Output (CO), Right (P_{RA}) and Left (P_{LA}) Atrial Pressures Enables Accurate Prediction of Changes in Hemodynamics. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kashihara K, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation

- Society general meetings and a scientific meeting (2004.3.27-29)
12. Sympatho-Vagal Interaction via the α -Adrenergic Mechanism Is Negligible in Dynamic Vagal Control of Heart Rate *in Vivo*. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting (2004.3.27-29)
 13. Splanchnic Nerves Are Essential Efferent in the Chronic Baroreflex Control of Arterial Pressure. Zheng C, Li M, Kawada T, Sato T, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting (2004.3.27-29)
 14. Bezold-Jarisch (BJ) Reflex Lowers Arterial Pressure Mainly via the Downward Shift of the Baroreflex Neural Arc. Kashiwara K, Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting. (2004.3.27-29)
 15. Abdominal vagal nerve activation does not account for the beneficial effects of vagal stimulation on mortality of myocardial infarction. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting (2004.3.27-29)
 16. Chronic vagal stimulation exerts its beneficial effects on the failing heart through a non-adrenergic mechanism. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting (2004.3.27-29)

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

1. 国内特許出願

心室容積測定装置及び心室容積測定方法
 出願日 2004年3月15日出願
 発明者 砂川 賢二、杉町 勝、川田 徹
 出願番号 特願 2004-72234

植込み型突然死防止装置の開発
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発

分担研究者 神谷 厚範（国立循環器病センター研究所 室員）

研究要旨：

本研究では、心不全や不整脈の病態を連続的にモニタしながら自律神経系に積極的に介入することによって致死性不整脈の発生を予防する治療法の開発を行う。本年度は、この準備段階として、不整脈の発生に深く関与する交感神経活動が心室の活動電位持続時間や心室受攻性にどのような影響を及ぼすかについて経時的に検討した。交感神経刺激によって心室活動電位持続時間は一過性の延長を示した後、徐々に短縮し定常に達した。一部の心筋を除神経した動物モデルにおいて、交感神経刺激は心室の受攻性を二峰性に上昇させた。心不全患者等に対して自律神経刺激を行う場合には、その影響の複雑な経時的变化に十分注意する必要があると考えられた。

A. 研究目的

交感神経の活動亢進は、致死性不整脈の発生と深い関連があることは古くから知られている。本プロジェクトの目的の一つは、このような自律神経系が関与して発生する不整脈において、心不全や不整脈の病態を連続的にモニタしながら自律神経系に積極的に介入することによって致死性不整脈の発生を予防するというものであり、既存の治療法の概念を超えた画期的治療戦略である。本治療法の開発のためには、まず、自律神経刺激に伴い時々刻々と変化する心室の電気的特性を正確に把握しておく必要がある。しかしながら、自律神経刺激後の後、心室の活動電位や受攻性がどの様に経時的变化をするかについては基礎的データが不足している。本研究においては、まず心室受攻性の指標となる心筋活動電位持続時間が交感神経突然刺激 (SYM) に対してどの様に経時的变化するかを検討し (1.1)、次に、その変化に対する α 、 β 受容体の関与を検討した (1.2)。更に、陳旧性

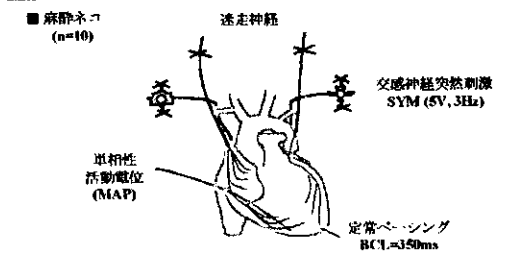
心筋梗塞を想定した局所的交感神経除神経モデル (Regionally Denervated Heart model; RDH モデル) の心臓において、SYM が正常心筋一除神経部心筋間の活動電位持続時間の不均一性を実際に増大させ (2.1)、心室受攻性のダイナミックな変化を引き起こしているかどうかを検証した (2.2)。

B. 研究方法

B-1.1 SYM に対する心筋活動電位持続時間の過渡応答に関する研究

10 匹の麻酔下ネコの迷走神経を両側の頸部で、交感神経を両側の星状神経節遠位部でそれぞれ切断し、両側星状神経節から 5V, 3Hz で SYM 刺激を行なった。この間、定常ペーシング下で右室心内膜側より単相性活動電位 (MAP) を記録した。得られた MAP の波形から一心拍毎に 90%MAP 持続時間 (MAPD₉₀) を計測し、SYM に対する MAPD₉₀ の過渡応答を調べた (図 B-1.1)。

方法 (B-1.1)



(図B-1.1)

B-1.2 α , β 遮断薬による SYM に対する MAPD₉₀ の過渡応答の修飾に関する研究

B-1.1. の 10 匹のネコを二群に別け、Phentolamine (2mg/kg iv) (n=5) 及び Propranolol (0.5mg/kg iv) (n=5) 投与後に再度 SYM に対する MAPD₉₀ の過渡応答を調べ、投与前と比較した。

B-2.1 RDH モデルにおける SYM に対する心筋活動電位持続時間不均一性の応答に関する研究

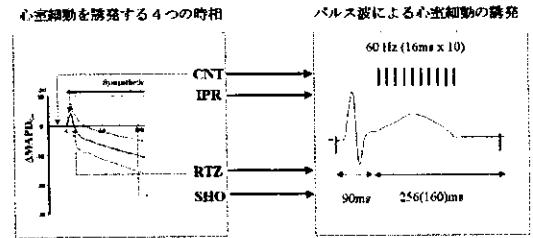
B-1.1 と同様の手技で実験動物を準備し (n=5)、右室に加え左室心内膜側からも MAPD₉₀ を同時記録し両者の差を MAPD₉₀ dispersion (MAPD₉₀dis) として算出した。SYM に対する MAPD₉₀dis の過渡応答をコントロール状態で調べた後、右室の MAP カテーテル直下の心外膜側に 86% phenol を塗布した。再度 SYM に対する MAPD₉₀dis の応答を調べ、phenol を塗布する前の SYM に対する MAPD₉₀dis の応答と比較した。

B-2.2 RDH モデル心臓における SYM に対する心室受攻性の変化に関する研究

12 匹の麻酔ネコを、心外膜に 86% phenol を塗布し交感神経を部分的に除神経した 6 匹 (RDH(+)) 群と、86% phenol を塗布しない 6 匹 (RDH(-)) 群に別けて、SYM に対する心室受攻性の変化を両群で比較した。B-1.1 において SYM に対し MAPD₉₀ が二相性に変化したことから、交感神経を刺激しないコントロール (CNT)、SYM 後 MAPD₉₀ が一過性に延長しピークに達した SYM 後 6 - 7 秒 (IPR)、MAPD₉₀ が短縮に転じ元の長さに戻った SYM 後 14 - 16 秒 (RTZ)、

そして短縮を続け定常に達した 90 - 300 秒後 (SHO) の四点で心室細動の閾値 (Ventricular fibrillation threshold; VFT) を調べ、心室受攻性の指標とした。60Hz の連続パルス波を右室-左室間に流し、電流強度を徐々に上げていき、心室細動の発生した電流強度を VFT として求めた (図 B-2.2)。

方法 (B-2.2)



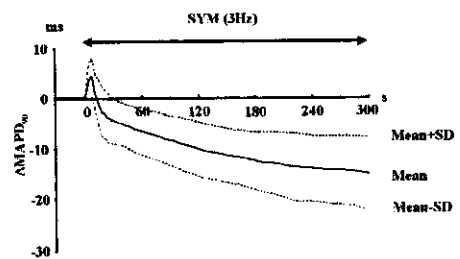
(図B-2.2)

C. 研究結果

C-1.1. MAPD₉₀ の SYM に対する過渡応答

SYM により MAPD₉₀ は一過性に延長し、7 ± 1.3 秒後にピークに達した (Δ MAPD₉₀ = 5.5 ± 3.2 ms; Δ MAPD₉₀ は交感神経を刺激しないコントロール時点からの MAPD₉₀ の変化量) 後、徐々に短縮し定常に達した (Δ MAPD₉₀ = -14.5 ± 6.9 ms) (図 C-1.1)。

MAPD₉₀ の SYM に対する過渡応答 (n=10)

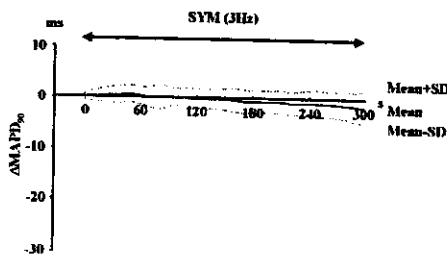


(図C-1.1)

C-1.2 α , β 遮断薬による SYM に対する MAPD₉₀ の過渡応答の修飾

Propranolol は SYM に対する MAPD₉₀ の二相性の変化をほぼ消失させた (図 C-1.2A)。

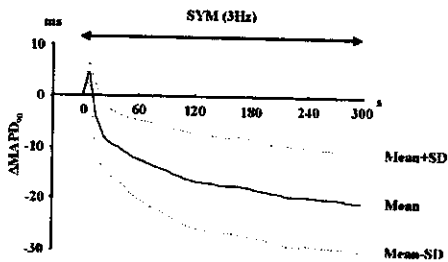
β遮断薬投与後のMAPD₉₀の過渡応答 (n=5)



(図C-1.2A)

phentolamine は SYM に対する MAPD₉₀ の過渡応答に殆ど影響を与えなかった (図 C-1.2B)。

α遮断薬投与後のMAPD₉₀の過渡応答 (n=5)

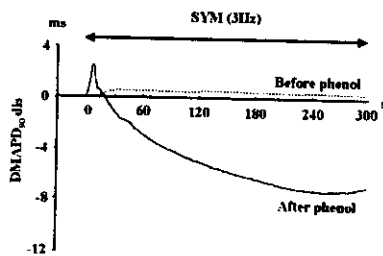


(図C-1.2B)

C-2.1 RDH モデルにおける SYM に対する MAPD_{90dis} の応答

Phenol の右室心外膜塗布前には SYM を加えても MAPD_{90dis} は殆ど変化しなかったが、塗布後には MAPD_{90dis} は二相性の変化を呈した (図 C-2.1)。

MAPD_{90dis}のSYMに対する過渡応答 (n=5)



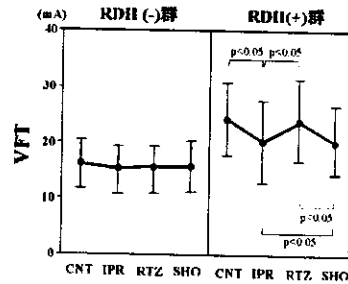
(図C-2.1)

B-2.2. RDH モデル心臓における SYM 後の VFT の変化

RDH (+) 群においては SYM により VFT は MAPD₉₀ に一致した二相性の変化をした。即ち、IPR は有意に CNT と RTZ より低かった (IPR: 20.2 ± 8.4 mA vs CNT: 24.0 ± 7.1 mA; p < 0.05, vs RTZ:

23.8 ± 7.8 mA; p < 0.05)。又、SHO も有意に CNT と RTZ より低かった (SHO: 20.0 ± 6.4 mA vs CNT: 24.0 ± 7.1 mA; p < 0.05, vs RTZ: 23.8 ± 7.8 mA; p < 0.05)。RDH (-) 群においては SYM により VFT は有意な変化を示さなかった。(図 C-2.2)。

VFTのSYMに対する過渡応答 (n=12)



(図C-2.2)

D. 考察

D-1. SYM に対する MAPD₉₀ の過渡応答と α、β 受容体の役割

SYM によって MAPD₉₀ は交感神経緊張直後に一過性に延長し、7 ± 1.3 秒後に 5.5 ± 3.2 ms 延長してピークに達した後短縮に転じ、約 14 秒後コントロールの値に戻った後も短縮を続け、約 90 秒後に 14.5 ± 6.9 短縮して定常に達するという二相性の変化を示した。この二相性の過渡応答は β 受容体を介して生じていた。この交感神経緊張後に生じる心筋活動電位持続時間のダイナミックな変化は、陈旧性心筋梗塞等で交感神経の分布に不均一性が存在する場合、正常心筋と交感神経除神経部の間で不応期の不均一性を増大させることにより心室の受攻性をも二峰性に変化させる可能性があると考えられた。

D-2. RDH モデルにおける SYM に対する MAPD_{90dis}, VFT の応答

Phenol 心外膜塗布により作成した RDH モデルにおいて、SYM は心室内の不応期の不均一性を二相性に変化させた。又、RDH モデルにおいて、SYM は心室の受攻性をも MAPD₉₀ の変化に一致して二峰性に変化させた。

E. 結論

突然の交感神経緊張直後に生ずる心室受攻性の変化を詳細に明らかにした。心筋梗塞等で局所的に除神経された心臓においては、交感神経緊張直後(数秒後)という極めて早期に、不応期の不均一性の増大に起因する心室の受攻性の高まりが存在する。これは、 β 受容体を介した応答である。自律神経系に積極的に介入することにより致死性不整脈の予防を行う場合、これらの心室受攻性の経時的変化についても対応して行く必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Bed rest attenuates sympathetic and pressor responses to isometric exercise in antigravity leg muscles in humans. Kamiya A, Michikami D, Shiozawa T, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sunagawa K, Mano T. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 [Epub ahead of print]
2. Heat stress modifies human baroreflex function independently of heat-induced hypovolemia. Kamiya A, Michikami D, Hayano J, Sunagawa K. *Jpn J Physiol*. 53: 215-22. 2003
3. Alpha-adrenergic vascular responsiveness to sympathetic nerve activity is intact after head-down bed rest in humans. Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 286: R151-7. Epub 2003.
4. Attenuated thermoregulatory sweating and cutaneous vasodilation after 14-day bed rest in humans. Michikami

D, Kamiya A, Fu Q, Iwase S, Mano T, Sunagawa K. *J Appl Physiol*. 96: 107-14. 2003

5. Pathophysiology of orthostatic hypotension after bed rest: paradoxical sympathetic withdrawal. Kamiya A, Michikami D, Fu Q, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Mano T, Sunagawa K. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 285: H1158-67 2003

G-2. 学会発表

1. 筋機械受容器反射は動脈圧反射の中樞弓を変化させ昇圧反応を引き起こす 山元健太、川田 徹、神谷 厚範、高木 洋、宮本 忠吉、杉町 勝、砂川 賢二 第24回日本循環制御学会総会 2003 (2003.5.16.17)
2. 起立時の血圧は動脈圧反射の resetting によって維持される 神谷 厚範、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二 第42回日本エム・イー学会大会 BME 生体医工学 2003 (2003.6.3-5)
3. 呼吸性アシドーシスは動脈圧反射の中樞弓をシフトさせる 道上 大策、川田 徹、柳谷 雄介、宮本 忠吉、神谷 厚範、砂川 賢二 生体医工学シンポジウム 2003 (2003.9.5-6)
4. 筋機械受容器反射は動脈圧反射の中樞弓をリセットし昇圧反応を惹起する 山元健太、川田 徹、神谷 厚範、高木 洋、宮本 忠吉、杉町 勝、砂川 賢二 生体医工学シンポジウム 2003 (2003.9.5-6)
5. 筋機械受容器反射は動脈圧反射における中樞弓の利得を増加させる 山元 健太、川田 徹、神谷 厚範、高木 洋、宮本 忠吉、杉町 勝、砂川 賢二 第18回生体・生理工学シンポジウム 2003 (2003.10.6-8)
6. Static, not dynamic, baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and

cardiac SNAs. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting. Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Kenta Yamamoto, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. The 68th Japanese Circulation Society general meetings and a scientific meeting. (2004.3.27-29)

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

植込み型突然死防止装置の開発

心機能モニタ（コンダクタンス法による心室容積または心駆出率）の開発

分担研究者 上村 和紀（国立循環器病センター研究所循環動態機能部 研究室員）

研究要旨：

心拍出量・駆出率を連続的にモニターするために、コンダクタンス法から左室容積を計測する手法を開発した。この際、正確に心室容積を計測するにはコンダクタンス信号の較正（血液抵抗率・パラレルコンダクタンス）が必要とされるが、埋め込み型装置ではこれらを心内電極からの信号のみで行わないといけない。そこで心内電極のみでコンダクタンス信号の較正が可能なシステムを開発した。このシステムにより心機能の正確かつ連続的な把握が可能となることが期待される。

A. 研究目的

植込み型突然死防止装置の開発において、心機能を長期連続してモニターすることは致死性不整脈の早期診断に必要であるのみならず、心不全慢性期の病態把握の点でも極めて重要である。本装置では心機能を把握するために、コンダクタンス法により心室容積・駆出率を計測することを考えている。コンダクタンスは心内電極により計測可能だが、この信号から心室容積・駆出率を算出するには血液抵抗率・パラレルコンダクタンスによる較正が必要である。従来はそれぞれ採血・高調食塩水投与といった体外補正作業により較正されていた。しかし、患者に長期に埋め込む際には、そのような体外補正作業は不可能である。そこで我々はそのような体外作業を無用にし、心内電極からの信号だけで血液抵抗率・パラレルコンダクタンスの較正が可能なコンダクタンス＝システムを開発した。

B. 研究方法

実験には麻酔ラットを用いた。

実験方法

動物

ラット(300~500g)

麻酔

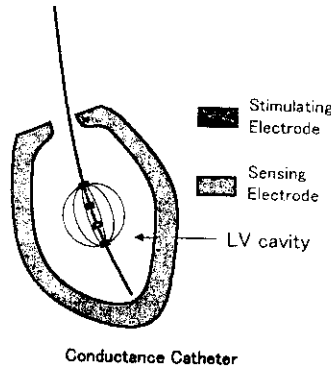
ペントバルビタール(50mg/kg IP)

コンダクタンスカテーテルは
右頸動脈より逆行性に左心室
内へ挿入



B-1. 血液抵抗率の較正に関する研究

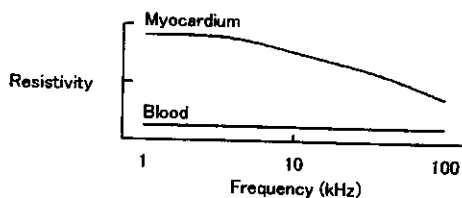
血液抵抗率は、心内電極の極間距離を可能な限り狭小化し、抵抗率測定電流を心室内血液のみに限局させて測定する。どの程度まで心内電極を狭小化させるかは適用する心室径による。ラットにおいては心室拡張期径が約9mmであったので、この範囲内に測定電流を収束させないといけない。刺激電極間距離を0.5mmとし下図のように、測定電流を心室内血液のみに収束させた。



このようにして作成した心内電極により計測された血液抵抗率と、体外にて計測した抵抗率を比較し、計測精度を検証した。(ラット 10 匹)

B-2. パラレルコンダクタンスの較正に関する研究

パラレルコンダクタンスは、二重周波数法により較正した。この方法は、パラレルコンダクタンスの主体をなす心筋組織と、心室内血液の抵抗率の周波数応答の違いを利用したものである。周波数は 2 kHz と 20 kHz を用い、それらの周波数におけるコンダクタンス信号の差からパラレルコンダクタンスを推定した。下図のように、2kHz と 20kHz のコンダクタンス信号差が高調食塩水法により求めたパラレルコンダクタンスと定数 κ による比例関係にあるので、一旦定数 κ を求めれば、コンダクタンス信号のみでパラレルコンダクタンスは推定できる。



$\Delta G_{20-2kHz}$ ($= G_{20kHz} - G_{2kHz}$) reflects myocardial conductance
proportionally relates parallel conductance (Gp)

$$G_p = \kappa * \Delta G_{20-2kHz}$$

またこのようにして推定されたパラレルコンダクタンスと、従来法によるそれとを比較し計測精度を検証した。(ラット 13 匹)

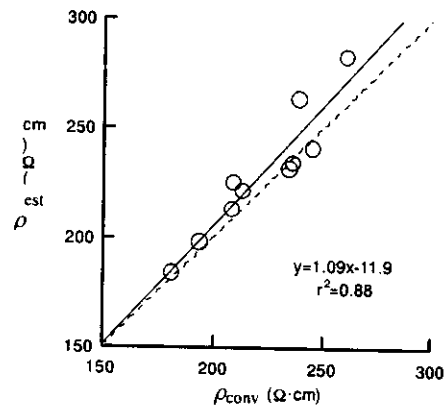
B-3 コンダクタンスシステムの容積推定精度

前記のようにして推定した血液抵抗率とパラレルコンダクタンスを用い較正した容積値の最終的な計測精度を、超音波血流計による心拍出量計測にて検証した。(ラット 4 匹)

C. 研究結果

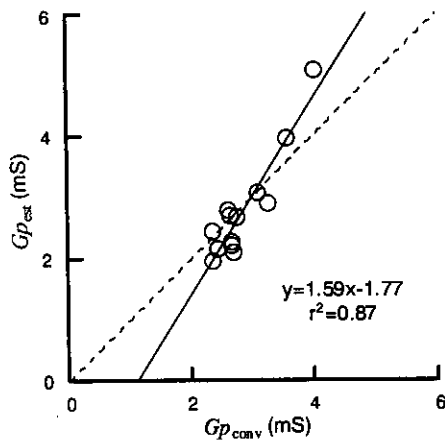
C-1. 血液抵抗率較正に関する研究

我々の方法により良好な計測精度で抵抗率は較正しえた ($y = 1.09x - 11.9$, $r^2 = 0.88$, SE of the estimate = 10.7 Ω cm)。



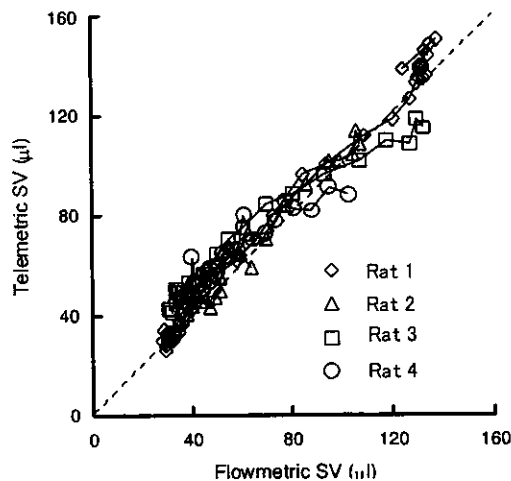
C-2. パラレルコンダクタンス較正に関する研究

我々の方法により良好な計測精度でパラレルコンダクタンスは較正しえた ($y = 1.59x - 1.77$, $r^2 = 0.87$, SE of the estimate = 0.33 mS)。



C-3 コンダクタンスシステムの容積推定精度に関する研究

C-1, 2 に示された抵抗率、パラレルコンダクタンスの較正法を使用して算出された心室容積値に基づく心拍出量は、超音波血流計により計測された心拍出量と良好に一致していた ($y = 0.96x + 7.5$, $r^2 = 0.96$, SE of the estimate = 6.6 μ l)。



D. 考察

我々のシステムにより、体外補正作業を必要とせず、心内電極からのコンダクタンス信号のみで心室容積値までの算出が可能となった。

D-1. コンダクタンスシステムの心機能モニターとしての有効性

このコンダクタンス=システムにより心室容積値および心室駆出率の把握が可能となる。致死性不整脈は、心室壁運動異常を伴うため、これを心機能モニターすることで把握することにより致死性不整脈の早期診断が可能となる。

D-2. 植込み型突然死防止装置に組み込み臨床応用する際の問題点

今回の心機能モニターシステムを患者体内で作動させる際、いくつかの点についてさらなる検討および追加実験が必要となる。1) パラレルコンダクタンスを計測するために複数の周波数の刺激電流を注入する。このための余分な電力消費が、植込み型突然死防止装置の耐用年数を短縮させないか。2) 電極の長期体内留置によるインピーダンス変化により、抵抗率計測精度に問題が生じないか。3) 心内の電極と植込み型装置本体を利用した具体的計測法の確立。これらの点に関するさらなる検討が必要と考える。

E. 結論

このシステムにより心機能の正確かつ連続的な把握が可能となることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Bezold-Jarisch reflex attenuates dynamic gain of baroreflex neural arc. Kashihara K, Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Aug;285(2):H833-40
2. A derivative-sigmoidal model reproduces operating-point dependent baroreflex neural arc transfer

characteristics. Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 Feb 12 [Epub ahead of print]

3. A Novel Framework of Circulatory Equilibrium. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Jin Y, Kashihara K, Sunagawa K. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 Feb 5 [Epub ahead of print]

G-2.学会発表

1. Self-calibratable ventricular pressure-volume telemetry system for rats. Uemura K, Sugimachi M, and Sunagawa K. Scientific Sessions 2003, American Heart Association (2003, 11.9-12)
2. A BLUETOOTH based telemetry system for the measurement of ventricular pressure-volume relationship in conscious, freely moving rats. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Sunagawa K. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2004.3.27-29)
3. Single Point Swan-Ganz Cardiac Output (CO), Right (P_{RA}) and Left (P_{LA}) Atrial Pressures Enables Accurate Prediction of Changes in Hemodynamics. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kashihara K, Sunagawa K. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2004.3.27-29)

G-3.新聞報道

無し

H.知的所有権の取得状況

無し

厚生省科学研究費補助金（身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業）
平成15年度分担研究報告書

植込み型突然死防止装置の開発
致死性不整脈例へのICD植込みの適応に関する研究

分担研究者：鎌倉史郎（国立循環器病センター 心臓血管内科 医長）

研究要旨：

これまでに施行された大規模試験結果等に基づいて、本邦における虚血性心疾患、非虚血性心筋症のICD植込み適応基準を文献的に考察した。日本におけるICDの適応基準はMADIT、MUSTT、AVID、CIDS、CASH等の欧米の大規模臨床試験結果に基づいて決定されている。欧米ではMADIT IIや新たな臨床試験結果に基づいて植込み適応が拡大されようとしているが、医療事情が異なる日本では、改めて同様の臨床試験を行い、欧米の結果を再検証した上で、独自の適応基準を決定するのが望ましい。

A. 研究目的

植え込み型除細動器(ICD)は1970年にMirowskiらによって考案され、心室頻拍、心室細動等の致死性不整脈の治療の切り札として1980年に初めて臨床応用された。当初の機器は大型で、開胸手術により体内に植え込まれ、除細動機能だけを有していたが、その後ペースメーカーと同様な胸壁植込みが可能になった。ICDは1995年以降に施行された種々の大規模臨床試験で他の治療法を凌ぐ生命予後延長作用が確認され、その適応症が漸次拡大しており、欧米諸国では本邦の5倍~数十倍もの植込みがなされている。本研究ではこれまで施行された大規模試験結果等に基づいて、本邦における虚血性心疾患、非虚血性心筋症のICD植込み適応基準を考察した。

B. 研究方法

OVID/MEDLINE(1966~2004年)を用い

て致死性不整脈を伴う虚血性心疾患、心筋症の治療と、ICDに関する大規模臨床試験について記述した代表的な論文を抽出し、そこから現時点で最も妥当と思われる適応基準を求めた。本研究は文献に基づく研究であるため、倫理面の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

1. 虚血性心疾患

虚血性心疾患における突然死の1次予防効果を検討するためにMADIT、MUSTT、MADIT IIの大規模臨床試験が施行されている。MADIT試験は低心機能(LVEF \leq 35%)の心筋梗塞例のうち、無症候性非持続性VTを有し、EPSで持続性VTが誘発され、プロカイナムドでも誘発が抑制できない196例を対象としている。これらが無作為にICD群と経験的薬物治療群(80%がアミオダロン)に分けて平均27ヶ月間予後を観察したところ、ICD群は有意に総死亡が少なく、薬物治療群に比べ2年間の死亡率が54%減少していた。この結果、米国では1996年からMADIT試

験の対象例に合致する症例のICD植込みが許可された。また日本でも同様の症例が植込み適応とされるに至っている。

MUSTT試験はEPSに基づく薬物療法とICD療法とを比較した試験である。無症候性の非持続性VTを有するLVEF \leq 40%の心筋梗塞例で、EPSにより持続性VTが誘発された704例を対象として、EPSに従って治療法を決定した群と、EPSを施行せずにACE阻害薬と β 遮断薬だけを投与した群（抗不整脈薬非投与群）に無作為に割り付けられた。EPS群では薬物投与下でEPSが繰り返され、最終的には抗不整脈薬を投与した群とICD植込み群に分類されて、抗不整脈薬非投与群と共に平均39ヶ月間経過が観察された。その結果、5年間の総死亡、心臓死、不整脈死は抗不整脈薬投与群や非投与群よりもICD群で有意に少なく、かつ抗不整脈薬投与群の死亡率は非投与群よりも多い傾向が認められた。この結果、持続性VTを有する例では至適薬剤を決定するためにEPSを繰り返し施行することはしないで、早期にICDを植込むようになった。

MADIT、MUSTT試験では非持続性VTを有している例を対象としたが、MADIT II試験では心室性不整脈の有無に関係なく、LVEF \leq 30%の低心機能の心筋梗塞1232例を対象としてICD植込み群と非植込み群の予後が比較された。その結果、対照群は2年間で25%近く死亡したのに対し、ICD群は約30%の総死亡改善率がえられ、ICD群で生命予後が有意に良好であることが判明した。このため、2002年のAHA/ACCガイドラインからは低心機能の虚血性心疾患では不整脈の有無に関係なくICDの適応(class II a)とされるに至っている。

突然死の2次予防効果に関しては、主として虚血性心疾患例を対象としてAVID、CASH、CIDS等の大規模臨床試験が施行されている。VT/VF蘇生例、低心機能で重篤な

症状のある例などを対象としたAVID試験ではICD植込み例が経験的に投与されたアミオダロン等のIII群薬投与群より予後延長効果があることが判明したが、同様な症例を対象としたCIDS試験と、心機能がより良好な例が含まれたCASH試験では、アミオダロン投与群とICD群の総死亡に有意差は認められなかった。しかしながらAVID、CIDS、CASHをまとめたメタ解析ではICD群で有意に死亡率が低かったため、突然死に対するICDの2次予防効果は明らかとされている。

2. 非虚血性心筋症

非虚血性拡張型心筋症における突然死の1次予防効果を調べるためにAMIOVIRT、CAT、DEFINITE試験が行われている。AMIOVIRT試験ではLVEF \leq 35%で無症候性の非持続性VTを有する非虚血性心筋症103例を、アミオダロン投与群とICD植込み群に分け、予後が比較されたが、平均2年間の経過観察で両群間に有意な差が認められなかった。またLVEF30%以下の非虚血性拡張型心筋症104例を対象として、ICD群と通常の心不全治療群に無作為に割付したCAT試験でも有意差は出なかった。しかしながらLVEF \leq 35%で心不全の既往と心室性不整脈を有する458例を対象としたDEFINITE試験では、ICD群がACE-Iまたは β 遮断薬を含む通常の心不全治療群よりも有意に総死亡が低かった。以上の結果からは、ICDがアミオダロンよりも低心機能の非虚血性心疾患の生命予後を改善させると結論づけられていないが、現在、SCD-HeFT試験においてLVEF \leq 35%で心不全の既往を有する2500例（虚血性心疾患も含む）を対象として、通常の心不全治療にアミオダロンを投与した群と、プラセボを投与した群、ICDを植込んだ群の3群に割付て長期予後が観察されており、その結果が注目されている。

D. 考察

2001 年末に発表された日本循環器学会の非薬物治療ガイドラインでは、Class I の適応基準は 1)心室細動、2)基礎心疾患に伴う持続性 VT で失神を生じたり、血行動態の不安定なもの、または薬剤無効のものとなっている。また非持続性 VT に関しては、失神を有する低心機能(LVEF<40%)の器質的心疾患に伴う非持続性 VT のうち、EPS により持続性 VT または VF が誘発され、それらが抗不整脈薬で抑制されないものとなっている。これらの基準は低心機能の虚血性心疾患すべてに ICD 植込みを許容する現在の AHA/ACC ガイドラインとは異なり、1998 年の AHA/ACC のガイドラインに類似している。このため最近、日本においても MADIT II の結果に準拠して欧米の基準で植込み適応を決定する動きが認められる。しかしながら適応拡大には十分な検討が必要と思われる。というのは欧米と疾病構造が異なる日本では、虚血性心疾患の発症率が少なく、かつ虚血性心疾患のほとんどにインタベンションが行われるため、MADIT II と同様な試験を施行しても ICD に有意な生命予後延長効果は認められないと推測されるためである。実際、丹野らは MADIT II の基準に合致する例で追跡調査を行ったところ、平均 30 ヶ月の経過観察中で総死亡は 10%にすぎず、MADIT II で認められた 2 年間で 25%の死亡率とは大きく異なっていたと報告している。このことはむしろ現行の適応基準が日本の実情に合致しているとも考えられる。今後 ICD の適応を拡大するためには突然死 1 次予防に関して日本で再検証を行った上で基準を決定するのが望ましいと思われる。

従来の大規模臨床試験では突然死の 1 次予防目的での EPS ガイドのアミオダロン投与群と ICD 群の予後比較がなされていない。しかしながら AVID、CIDS、CASH 試験をまと

めたメタ解析で、LVEF>35%の症例では ICD 群とアミオダロン群間で予後に差が認められなかったことから、心機能の比較的良好な器質的心疾患ではアミオダロンの有効性が確認された場合は ICD 植込みが不要と判断される可能性も指摘されている。また SCD・HeFT 等の大規模試験により虚血性心疾患と非虚血性心疾患の間で ICD の有用性に関して異なる結果が導かれる可能性があるため、本邦でも基礎心疾患別に ICD 植込み基準を決定する必要性が指摘されている。

E. 結論

日本における ICD の適応基準は欧米の大規模臨床試験結果に基づいて決定されているが、今後は日本で同等の臨床試験を行い、欧米の結果を再検証した上で、日本独自の適応基準を決定するのが望ましい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. 鎌倉史郎ほか：心臓 35: 465-472, 2003
2. Shimizu W, Kamakura S, et al: JACC 41: 633-642, 2003
3. Takenaka K, Kamakura S, et al: Circulation 107: 838-844, 2003
4. Takagi M, Kamakura S, et al: Heart 89: 169-174, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

植込み型突然死防止装置の開発
虚血心における心臓リモデリングおよびその神経制御の検討：
迷走神経刺激による電気的リモデリングと細胞生存シグナルへの作用

分担研究者 佐藤 隆幸（高知大学医学部循環制御学 教授）

研究要旨：

致死性不整脈に対する治療の一つとして、本来ある生体システムを利用した予防的観点を加味した新しい治療戦略が必要とされる中で、我々は迷走神経刺激による治療法の論理的根拠について研究を行っている。本研究により迷走神経刺激は、電気的カップリングの安定性上昇効果と細胞生存シグナルの賦活化という効果を持つことを見出し、新たな治療戦略法としての可能性が示唆された。

A. 研究目的

A-1. 背景

先進諸国における死亡原因の上位を閉める循環器疾患は、壮年層の死亡による社会的経済損失からみても、その克服は急務かつ不可欠である。循環器疾患のなかでもその発症頻度が高いのは、冠動脈疾患に起因する虚血性心疾患である。すなわち循環器疾患に対する治療戦略について言及することは、冠動脈疾患が原因によるその終末像である心不全の病態をいかに治療するかということが主眼になる。

A-2. これまでの心不全治療戦略における概要

心不全における病態は、次の主用な 3 点に集約される。その 3 点とは、1) 心臓ポンプ機能の低下 2) 致死性不整脈の発生 3) 心不全代償機構による悪循環である。上記のうち 1、3 については近年その治療戦略は著しく発展してきた。

例えば、亢進したレニン・アンジオテンシン系の抑制としてのアンジオテンシン変換酵素阻害剤およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の導入、またアルドステロン受容体拮抗薬の導入なども互いに同様な治療戦略目的から使用されるようになり、心不全による累積死亡者数および死亡率はこれら薬剤により以前よりも減少傾向にあることは明らかである。また β ブロッカーの導入も、それまでの心筋症や虚血性心疾患の心不全死亡率の改善に大きく寄与していることも大規模臨床試験の結果から自明である。しかしその一方で、これまでの心不全における致死性不整脈に対する治療は、上記の病態学的特長のなかでは華々しい治療戦略的展開が見出しにくい状況にあると考えられる。なぜならば CAST study において、抗不整脈薬の使用がかえって不整脈死と思われる死亡原因を増加させることにより、その治療効果が期待できないという逆説